

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1097

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michel VEZARD

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Michel

Né le 9 Novembre 1913, à DOMFRONT (Orne)

**Contribution à l'étude
du mode d'action
des médicaments antithermiques**

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

801

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michel VEZARD

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Michel
Né le 9 Novembre 1913, à DOMFRONT (Orne)

Contribution à l'étude
du mode d'action
des médicaments antithermiques

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

MM.

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL.

LAVASTINE

PIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBE COURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.

N...

HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK- Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.

DE GAUDART Pathologie chirurgicale.
 D'ALLAINES .. Physiologie.
 GAYET Pathologie médicale.
 DE GENNES Histologie.
 GIROUD Pathologie médicale.
 HAGUENAU Oto-rhino-laryngologie
 HALPHEN Anatomie pathologique.
 HUGUENIN Hygiène.
 JOANNON Obstétrique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Pathologie médicale.
 LAROCHE Guy. Parasitologie.
 LAVIER Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
NEVEU- LEMAIRE	Parasitologie.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale
AUBERTIN	
FRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT	
SEZARY	

MM.

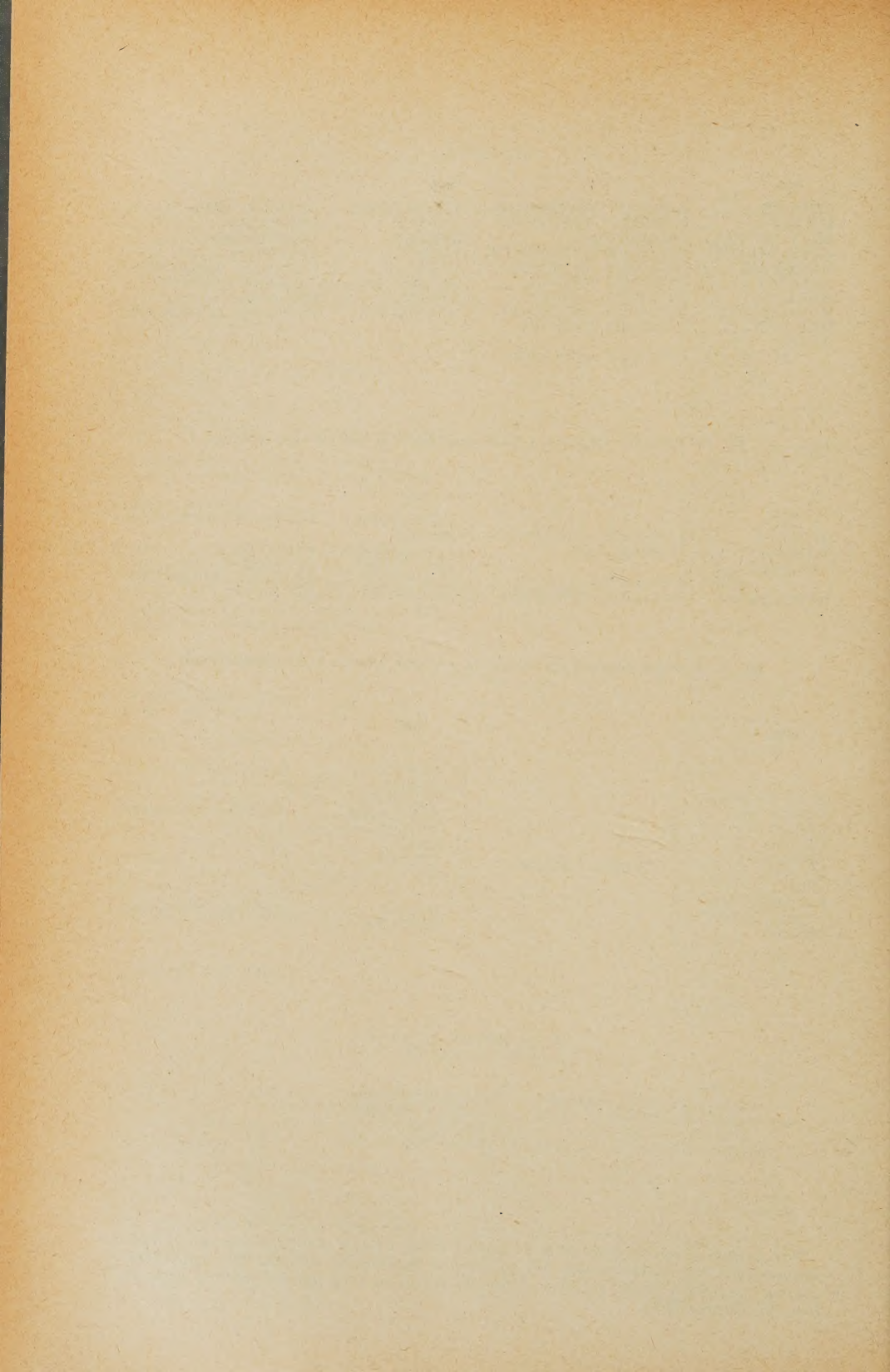
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR A. VEZARD

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de Domfront*

A MA MERE

En témoignage de ma profonde
affection filiale et de mon infinie
reconnaissance.

A MON FRERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

*Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Laënnec
Chevalier de la Légion d'honneur*

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage respectueux.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL SAINT-MICHEL

MONSIEUR LE DOCTEUR J. RECAMIER

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Michel

MONSIEUR LE DOCTEUR RÆDERER

MONSIEUR LE DOCTEUR RUBENS DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR J. NEIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MODE D'ACTION DES MÉDICAMENTS ANTITHERMIQUES

AVANT-PROPOS

Le dérèglement de la thermogénèse est l'un des processus les plus fréquents en pathologie. Bien avant qu'on sache mesurer la température, l'observation clinique a permis de décrire de nombreuses variétés de fièvres, chacune étant censée représenter une maladie autonome.

Nous savons actuellement que l'immense majorité des fièvres relèvent de l'infection microbienne. Ce sont les toxines des microbes pathogènes qui exerceraient une action sur le mécanisme central de la régulation thermique soit sur les appareils périphériques de la thermogénèse. Les autres causes (atteinte de certains centres nerveux, contracture musculaire, troubles endocriniens, etc.) sont négligeables au point de vue clinique.

Bien que les « fièvres » ne soient plus considérées comme des entités morbides mais comme des symptômes, la légitimité d'une médication antipyrétique n'est guère discutable. Il est évident que le seul traitement d'un symptôme ne peut constituer une théra-

peutique rationnelle, mais associé à la médication étiologique, il peut rendre des services considérables.

Il n'est donc pas sans intérêt d'examiner le mécanisme d'action des divers médicaments antithermiques pour plusieurs raisons :

a) Tout d'abord, la connaissance exacte du mode d'action peut permettre de choisir le médicament le plus efficace pour chaque cas particulier.

b) Cette étude nous permet de pénétrer plus en avant dans la connaissance du mécanisme thermorégulateur.

c) Elle permet également de connaître la pathogénie de diverses catégories de fièvres.

Nous avons entrepris l'étude du mode d'action des médicaments antithermiques avec l'intention d'approfondir ces divers points de vue. Ayant été obligé d'interrompre notre travail, nous consignons dans le présent exposé l'état de la question tel qu'il ressort des travaux récents. Après avoir rapidement résumé la régulation thermique physiologique avec ses divers mécanismes si complexes (Chapitre I), nous avons envisagé trois modes d'action essentiels de la médication antithermique : action sur les centres nerveux thermo-régulateurs (Chapitre II), action sur le métabolisme (Chapitre III) et action sur le système nerveux sympathique (Chapitre IV). Nous avons tout particulièrement insisté sur ce dernier mode d'action

car c'est dans ce sens que nous aurions voulu diriger nos investigations. Dans un dernier chapitre enfin nous avons synthétisé nos connaissances actuelles en insistant sur la pluralité des fièvres correspondant à une pluralité des médications antipyrétiques (Chapitre V).

CHAPITRE PREMIER

MECANISME DE LA REGULATION THERMIQUE

On sait que les conditions de vie des animaux homéothermes se passent dans des conditions étroites de température. Il est donc essentiel pour un tel animal de posséder un appareil thermorégulateur à réponses promptes et précises. Cet appareil thermorégulateur a fait l'objet de nombreux travaux des physiologistes et l'on en connaît aujourd'hui les rouages complexes.

Depuis LAVOISIER l'on sait que la matière vivante produit de la chaleur. Ce qui est essentiel chez les homéothermes, donc chez l'homme, c'est que cette chaleur produite soit coordonnée et serve à établir un équilibre défini avec le milieu extérieur.

Ainsi, pour lutter contre le froid, c'est-à-dire pour maintenir l'homéothermie dans un milieu dont la température est inférieure à 37°, la production de chaleur peut être augmentée. Ainsi que l'a montré RICHET, cette surproduction de chaleur destinée à suppléer à la déperdition se fait dans le muscle strié. Telle est la signification du frisson, mettant en jeu

un grand nombre de groupes musculaires et augmentant ainsi le taux des combustions dans l'organisme. Il n'est pas impossible que le foie ne puisse également augmenter ses combustions sous l'influence du froid.

En même temps que ses combustions augmentent, l'organisme soumis au froid devient le siège d'un certain nombre de phénomènes tendant à diminuer la déperdition calorique. On sait en effet que l'organisme perd de la chaleur constamment par sa surface cutanée. Or, sous l'influence du refroidissement, cette perte diminue grâce à la mise en jeu d'une vasoconstriction cutanée et d'une diminution de la sécrétion des glandes de la peau.

Lorsque l'organisme est exposé à une température supérieure à 37°, il ne semble pas que la régulation puisse se faire par une réduction de la production calorique. La lutte contre la chaleur ne se fait que par l'augmentation de la perte thermique. Cette augmentation se fait par la vasodilatation cutanée et l'augmentation de l'évaporation d'eau. Ce dernier processus consiste chez l'homme essentiellement en un déclenchement de la sécrétion sudorale. Un rôle accessoire est joué chez l'homme par l'augmentation de l'élimination de la vapeur d'eau par l'air expiré.

Tels sont les principaux processus qui permettent à l'homme de maintenir sa température aux environs de 37°, malgré les variations de la température extérieure. Or, il va de soi que ces processus variés entrent en jeu sous l'impulsion d'un appareil régulateur thermique. Cet appareil régulateur est nerveux et il

est assez bien connu grâce aux travaux des physiologistes depuis CLAUDE BERNARD, RICHEL, FREUD, OTT, etc... Les expériences de ces auteurs ont montré qu'il est possible de dérégler la régulation thermique par des interventions sur le système nerveux telles que section haute de la moelle, piqûre des noyaux gris centraux, du tuber cinereum, etc... Nous reviendrons plus en détail sur ces questions dans les chapitres suivants.

Il nous reste encore un problème à envisager, celui de la fièvre. Il n'est pas douteux qu'il s'agit ici d'une perturbation de la régulation thermique. L'organisme se comporte comme s'il devait lutter contre le froid : il élève le taux de sa production thermique et il diminue la déperdition calorique. Ces deux processus peuvent marcher ensemble, mais peuvent aussi être dissociés. Il peut même y avoir dissociation entre les divers mécanismes de régulation du rayonnement calorique. Il peut y avoir ainsi fièvre avec hypersudation et vasoconstriction ou sécheresse de la peau et vasodilatation, etc...

Selon GAUTRELET, la fièvre serait essentiellement un trouble du métabolisme hydrique et elle serait due à une augmentation de la concentration sanguine. Actuellement, on tend plutôt à admettre une action directe des toxines microbiennes sur les centres thermo-régulateurs, sur le métabolisme de certains tissus intervenant dans la thermogénèse ou encore sur le système sympathique. A ces trois points d'attaque des substances pyrétogènes correspondent, ainsi que nous le verrons, trois modes d'action des médicaments antipyrétiques.

CHAPITRE II

ACTION SUR LES CENTRES THERMOREGULATEURS

On admet que l'immense majorité des substances médicamenteuses antipyrétiques exercent leur action en déprimant le centre thermorégulateur cérébral. Si l'on admet en effet que la fièvre est due à une excitation de ce centre par des toxines microbiennes, par des excitants mécaniques (fièvre de l'hémorragie cérébrale, de certains traumatismes craniens, etc.), il est logique de combattre cette fièvre par une action médicamenteuse antagoniste.

On sait que ces centres thermo-régulateurs peuvent être excités de deux façons : par voie réflexe et par un mécanisme central. L'excitation réflexe se produit par la mise en jeu de nerfs sensibles aux variations thermiques, excitation déclenchant la vasodilatation, la sudation. L'excitation centrale se fait par l'action du sang surchauffé sur les centres qu'il irrigue.

Dans le cas de la fièvre, il s'agit sans aucun doute d'un mécanisme central et c'est celui-là qu'il faut combattre.

TIFFENEAU décrit trois groupes de médicaments antipyrétiques :

a) Dérivés pyrazoloniques, comprenant l'antipyrine (diméthylphénylpyrazolone) et le pyramidon (diméthylaminoantipyrine). Ces agents médicamenteux, s'ils agissent électivement sur les centres de la régulation thermique ainsi que sur le thalamus (siège de leur action analgésique), n'en sont pas moins des déprimants de toute l'activité nerveuse centrale. Ils diminuent le seul des réflexes médullaires.

b) Les dérivés acidylés des acides orthoxybenzoïques comprennent l'aspirine (acide acétylsalicylique) et la crésopirine (acide acétylorthocréositinique). L'aspirine possède un pouvoir vasodilatateur surtout marqué au niveau des artères cérébrales. On ne sait pas si cette action vasodilatatrice est également d'origine centrale ou si elle s'exerce indépendamment par un mécanisme périphérique.

c) Les dérivés de l'aniline comprennent l'acétanilide, la phénacétine, la cryogénine (phénylsemicarbazide), l'atophan, etc... A mesure que ces dérivés se compliquent leur action antithermique diminue aux dépens de leur action analgésique. Malgré les opinions classiques, il n'est plus du tout certain que ce dernier groupe exerce son action par un mécanisme central. Il semble au contraire, à la suite des travaux de SIVADJIAN, qu'il s'agit d'une action métabolique.

Ce qui est caractéristique dans le mode d'action des antipyrétiques classiques que nous venons de passer en revue, c'est qu'ils n'influencent pratiquement pas la température normale, alors qu'ils font baisser une température anormalement élevée.

CHAPITRE III

ACTION SUR LE MÉTABOLISME CELLULAIRE

Depuis les nombreuses études qui ont été faites sur l'hyperthermie expérimentale provoquée par le dinitrophénol, le dinitronaphtol et la tétrahydronaphtylamine, on sait qu'une action directe sur le métabolisme cellulaire est capable de provoquer la fièvre. Les travaux de MAGNE, MAYER et PLANTEFOL, ainsi que ceux de BINET et RUBINSTEIN, ont montré, en effet, que ces substances thermogènes sont des excitants directs du métabolisme cellulaire.

Il n'est dès lors pas impossible *a priori* que dans certaines conditions pathologiques la fièvre ne puisse être déterminée par un mécanisme analogue.

Un certain nombre de recherches ont été également consacrées à la question d'un effet direct des antipyrétiques sur les combustions cellulaires. Sur l'organisme envisagé dans sa totalité, les antithermiques ont toujours une action sur la respiration cellulaire, mais cette action, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux.

Certaines expériences d'HENRIJEAN, de STUHLINGER, puis de MANDEWIRTH semblent cependant prouver que l'antipyrine, en dehors de son action centrale, exerce également une action cellulaire périphérique.

Quant à l'atophan et ses dérivés, les expériences de SIVADJIAN ont établi récemment leur effet très net sur le métabolisme cellulaire. Il n'est pas invraisemblable que l'action de l'atophan sur les échanges de bases puriques et de l'acide urique soit liée à cet effet sur le métabolisme cellulaire.

CHAPITRE IV

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE

Le rôle du système nerveux sympathique dans la régulation thermique découle logiquement d'une étude approfondie des divers appareils qui concourent à cette régulation. Nous avons vu en effet que la coordination de la perte calorique était un facteur primordial de la thermorégulation. Or, cette perte calorique, appelée thermolyse, se règle par le jeu des vasomoteurs cutanés, par celui des glandes sudoripares, de la respiration, etc... Tous ces appareils sont innervés par le sympathique et il n'est guère possible de régler leur fonctionnement par une autre voie que par celle de ce système.

Il semble donc à peu près certain que la thermolyse est sous la dépendance du sympathique. Certaines expériences de MANSFELD et LUKACS semblent montrer que le sympathique peut intervenir également dans la thermogénèse. Selon ces auteurs, le sympathique exercerait un tonus permanent sur le chimisme musculaire, source importante de production calorique.

Quoi qu'il en soit, on sait depuis les expériences de Claude BERNARD, répétées par FREUD, que l'animal qui a subi une section haute de la moelle cervicale perd à peu près complètement sa régulation thermique. LESCHKE, ainsi que KARPLUS et KREIDL pensent que le centre thermique de la base du cerveau est un centre sympathique.

Les récentes expériences de CANNON et de ses élèves, exécutées sur des animaux dont les chaînes sympathiques ont été élevées, indiquent que cette opération diminue considérablement la faculté d'adaptation thermique. Les animaux se comportent normalement tant qu'ils sont maintenus à une température voisine de l'équilibre, mais ils sont incapables de maintenir leur homéothermie dès que la température ambiante varie notablement.

Il est certain que l'excitation du sympathique diminue le rayonnement calorique par l'intense vasoconstriction qu'elle provoque. Il ne semble pas cependant que les agents qui excitent le sympathique ou qui agissent comme une excitation de ce système puisse provoquer l'hyperthermie. Ce résultat négatif peut sans doute être expliqué par la fugacité de l'effet de ces substances.

**

On a pu se demander si l'inhibition du système sympathique par les agents pharmacologiques dits sympatholytiques ne pouvait déterminer une baisse de la température.

La première connue de ces substances sympatholytiques était l'ergotamine et cet alcaloïde fut étudié au point de vue de son action sur la température par ABDERHALDEN et WERTHEIMER, par RIGLER et SILBENSTERN, etc... Ces auteurs ont constaté que l'ergotamine déterminait une baisse de la température. Il est vrai qu'avec un autre alcaloïde de l'ergot, l'ergotoxine, douée également d'un pouvoir sympatholytique, BARGER et DALE ont constaté de l'hyperthermie.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par l'ergotamine sont contradictoires et l'on ne peut considérer cette substance comme un médicament antithermique. On peut seulement conclure avec SCHLOSSMANN et SAWYER que l'ergotamine agit comme une sympathectomie totale, elle détermine la perte de la régulation thermique. Ceci veut dire que dans un milieu chaud, l'animal se réchauffe et dans un milieu froid, l'animal se refroidit.

La yohimbine, autre alcaloïde sympatholytique, a été étudiée par BOUCKAERT et par YAMAUCHI, qui ont trouvé une faible action hypothermisante.

Les travaux les plus récents sur cette question sont de SIVADJIAN. Cet auteur a étudié un sympatholytique naturel, la corynanthine et un sympatholytique synthétique, le diéthylaminométhylbenzodioxane (883 FOURNEAU). Ces deux corps sont également puissants au point de vue de leur effet inhibiteur sur le sympathique. Or, tous les deux se sont montrés également doués de propriétés hypothermisantes.

La preuve semble être ainsi faite que l'inhibition

du système sympathique par des substances dites sympatholytiques peut donner lieu à une baisse de la température. Cette baisse, contrairement à ce qui existe pour les antipyrétiques centraux, peut être provoquée aussi bien chez les sujets à température normale que dans la fièvre.

CHAPITRE V

PLURALITE DU MODE D'ACTION

Nous avons vu que la température de l'organisme peut s'élever grâce à deux mécanismes essentiels :

- a) Augmentation de la thermogénèse ;
- b) Diminution de la thermolyse.

Chacun de ces grands mécanismes est assuré par la concurrence de plusieurs mécanismes accessoires. Ainsi, l'augmentation de la thermogénèse peut être due à la mise en jeu de la contraction musculaire ou à l'élévation du taux des combustions cellulaires. Le premier cas est représenté par la fièvre qui accompagne le tétanos ou l'intoxication par la strychnine et le second par la fièvre expérimentale provoquée par le dinitrophénol.

La diminution de la thermolyse peut être due à une intense vasoconstriction ou à une suppression de la sécrétion sudorale. Ces deux cas peuvent se dissocier, comme dans certaines fièvres tuberculeuses ou dans celle du rhumatisme articulaire aigu.

GASNIER et MAYER distinguent deux grandes catégories de fièvres :

- a) Fièvre avec puissance thermolytique intacte ;

b) Fièvre avec puissance thermolytique diminuée.

Cette distinction correspond assez bien à la vieille classification en fièvres sthéniques et fièvres asthéniques. En effet, dans le premier cas, la fièvre est due uniquement à une augmentation de la production calorique contre laquelle l'organisme lutte en augmentant sa thermolyse. Par contre, dans le second cas, la fièvre peut être due à la seule diminution de la thermolyse et, en tout cas, l'insuffisance de celle-ci rendra difficile la lutte contre l'élévation de température.

★★

A cette pluralité des mécanismes pyrétogènes doit correspondre logiquement une pluralité des modes d'action des agents antithermiques. Il semble exister en effet des médicaments antipyrétiques qui agissent à peu près exclusivement par l'augmentation de la thermolyse. Ce mode d'action semble même être de loin le plus fréquent. C'est sans doute de cette façon qu'agissent les antithermiques centraux comme l'aspirine, l'antipyrine, etc...

Existe-t-il des médicaments antipyrétiques qui agissent en diminuant les combustions ? Nous avons vu plus haut que la question a été posée, mais qu'elle est loin d'être résolue. Tout au plus peut-on dire que certains antithermiques, en particulier ceux qui agissent en inhibant le sympathique, exercent leur effet antipyrétique par un double mécanisme : augmenta-

tion de la thermolyse et diminution des combustions cellulaires. En réalité, nous ne connaissons actuellement aucune substance médicamenteuse capable de diminuer d'une façon nette et élective la production calorique de l'organisme.

CONCLUSIONS

I. — L'étude du mode d'action des médicaments antithermiques a non seulement un intérêt théorique, mais elle peut permettre également de préciser les indications de chacun de ces médicaments.

II. — La fièvre constitue une perturbation du mécanisme thermorégulateur. Normalement, ce mécanisme sert à assurer l'homéothermie quelles que soient les conditions thermiques du milieu extérieur. Ce mécanisme est double :

- a) Variations de la thermogénèse ;
- b) Variations de la thermolyse.

L'appareil thermorégulateur comprend des centres encéphaliques, des appareils de thermogénèse (muscles striés, foie) ou de thermolyse (vasomoteurs cutanés, glandes sudoripares) et des voies nerveuses sympathiques reliant les centres aux appareils.

III. — Les antipyrétiques classiques agissent généralement sur les centres thermorégulateurs qu'ils dépriment. Ces antipyrétiques n'agissent guère sur la température normale, mais elles font baisser la fièvre en mettant en jeu les mécanismes de thermolyse.

IV. — Il ne semble qu'il y ait aujourd'hui un agent médicamenteux agissant d'une façon nette et élective sur la thermogénèse en la diminuant.

V. — La plupart des substances sympatholytiques possèdent un pouvoir hypothermisant. Ce pouvoir serait dû à une double action d'augmentation de la thermolyse et de légère diminution de la thermogénèse.

VI. — Il semble certain que toutes les fièvres ne se produisent pas par le même mécanisme.

Le trouble de la thermorégulation peut consister en une dissociation complexe des divers mécanismes. L'étude sur le mode d'action des agents antipyrétiques devrait donc aboutir à des connaissances permettant d'opposer à chaque catégorie de fièvre le médicament le plus efficace.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN et WERTHEIMER. — *Pflügers Arch.*, 1927, t. 26, p. 697.
- BARGER et DALE. — *Biochem. Journ.*, 1907, t. 2, p. 240.
- BINET et RUBINSTEIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 122.
- BOUCKAERT. — *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 1930, t. 39, p. 41.
- FREUD. — *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1913, t. 72, p. 295.
- GASNIER et MAYER. — *Ann. de Physiol.*, 1934, t. 10, p. 147.
- GAUTRELET. — *Ann. de Méd.*, 1924, t. 16, p. 487.
- HASHIMOTO. — *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1915, t. 78, p. 394.
- KARPLUS et KREIDL. — *Pflügers Arch.*, 1911, t. 143, p. 109.
- LESCHKE. — *Ztschft. Exper. Med.*, 1913, t. 14, p. 167.
- MAGNE, MAYER et PLANTEFOL. — *Ann. de Physiol.*, 1932, t. 8, p. 1.
- MANSFELD et LUKACS. — *Pflügers Arch.*, 1915, t. 161, p. 467.
- ROTHLIN. — *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 1923, t. 27, p. 459.
- SCHLOSSBELRG et SANYER. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, t. 104, p. 172.
- SIVADJIAN. — *Actual. Scient. et Ind.*, 1933, n° 253.
- TIFFENEAU. — *Ann. de Méd.*, 1924, t. 16, p. 557.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9
Chap. I. Mécanisme de la régulation thermique... 12	12
Chap. II. Action sur les centres thermorégulateurs 15	15
Chap. III. Action sur le métabolisme cellulaire.... 17	17
Chap. IV. Action sur le système nerveux sympathique. 19	19
Chap. V. Pluralité du mode d'action 23	23
Conclusions 27	27
Bibliographie 29	29



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères

